KARBONHİDRATLAR-II METABOLİZMASI

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

- Günlük enerjinin % 50-60'ı karbonhidratlardan karşılanır.
- Beyin dokusu enerji ihtiyacı bakımından büyük ölçüde karbonhidratlara bağımlıdır ve kan glukozunun düşüklüğü beyinde ciddi fonksiyon bozukluklarına yol açar.
- Beyinin 1 saatteki glukoz ihtiyacı 6 g dır.
- Karbonhidrat metabolizmasının temel maddesi Glukozdur.

1.Karbonhidratların Sindirimi

- Karbonhidratların sindirimi ağız ve bağırsak lümeninde olur.
- Duodenum - jejunum bölgesinde sindirim tamamlanır.
- Diyette bulunan karbonhidratlar çoğunlukla polisakkarid ve disakkarit formunda bulunurlar.
  - Nişasta, Laktoz, Sükroz
- Karbonhidratların bağırsaktan emilebilmeleri için monosakkarid haline çevrilmeleri gereklidir.

1.Karbonhidratların Sindirimi

- **Karbonhidratların sindirimi başlıca ağızda ve barsak lümeninde gerçekleşir.**
- **Oligosakkaridleri ve polisakkaridleri yıkmak için disakkaridaz ve endoglikozidazlara ihtiyaç vardır.**
- **Glikozid bağlarının hidrolizi glikozidaz enzimleri aracılığı ile sağlanır.**
- **Karbonhidratlar kendilerini oluşturan şekerlere indirgenirler.**

- ***Polisakkaridlerin (Nişasta ve glikojenin) Sindirimi***

α-amilaz (pityalin)

Nişasta → Dekstrin + Maltoz

α-1,4 glikosit bağı kopar

- **Nişastanın parçalanması ile oluşan amilopektin ve glikojenin yapısında α-1,6 glikosit bağları bulunur. Bunlar, α–amilaz etkisi ile dallı oligosakkarit moleküllerine ayrılır.**
- **Karbonhidratların çok az bir kısmı ağızda hidrolize uğrar.**
- **Midede sindirim "asit ortamda α-amilazın inaktive olması sonucu" durmaktadır.**
- **Polisakkaritlerin sindirimi; barsaklarda pankreatik α-amilaz ile başlar.**
- **Asidik mide içeriği ince barsağa ulaştığında pankreastan salgılanan bikarbonat ile nötralize edilir, pankreatik α-amilazın etkisi ile sindirim devam eder.**

Polisakkaridler (Nişasta ve glikojenin)'in Sindirimi

- **Jejenumun üst kısmında farklı disakkaridaz ve oligosakkaridazlar etki eder.**
- **Pankreatik sekresyondaki α-amilaz maltozu parçalar.**
- **İntestinal kaynaklı disakkaridazlar kendilerine özel disakkaritlere etki ederler.**
- **Laktaz laktozu, sükraz sükrozu, maltaz maltozu monosakkaritlerine ayırır.**
- **Dekstrinler → Maltoz + Glukoz → Glukoz**

  oligo-1,6-glikozidaz (first arrow) **maltaz** (second arrow)

2.Monosakkaridlerin Emilimi ve Taşınması

- İnce bağırsakta yalnız Monosakkaridler emilebilir.
- Emilimini etkileyen faktörler
  - Barsak mukozasının durumu
  - Monosakkaritlerin emilim alanı ile temas süresi
  - Tiroksin hormonunun varlığı
  - B vitaminleri
- Monosakkaritlerin emilme hızları farklıdır.
- Heksozlar, pentozlardan daha hızlı emilirler

Glukoz :%100	Galaktoz:%110	Fruktoz: %43
Mannoz:%19	Ksiloz: %15	Arabinoz:%9

- Sindirilen karbonhidratların %90'ı emilir.

2.Monosakkaridlerin Emilimi ve Taşınması

- **Metabolizma olaylarının başlayabilmesi için glukozun hücre içine girmesi gerekir.**
- **Hücre zarının yapısal özelliği nedeniyle glukoz hücreye aktif transport ile girer.**
- **Aktif transport için gerekli enerji ATP'nin parçalanmasından sağlanır.**
- **Glukozun hücre içine girmesi için birçok dokularda insülinin kontrolü altında meydana gelir.**

2. Monosakkaridlerin Emilimi ve Taşınması

Monosakkaridlerin emilimi 3 şekilde olmaktadır.

– **Na Bağımlı Aktif transport (glukoz, galaktoz)**

– **Kolaylaştırılmış difüzyon**

– **Basit difüzyon (fruktoz, pentoz)**

2.Monosakkaridlerin Emilimi ve Taşınması

- **Glukozun hücre membranlarından taşınmasını glukoz taşıyıcıları adı verilen bir protein ailesi gerçekleştirir.**
- **GLUT1 – GLUT5**
- **Farklı hücrelerde fonksiyon görürler**
- **Glukoza karşı afiniteleri ve insulin hormonuna karşı davranışları farklıdır.**

- **Bağırsaklardan emildikten sonra vena porta aracılığıyla sistemik dolaşıma katılan glukoz, fruktoz hücre düzeyinde tek monosakkarid (glukoz) üzerinden metabolize edilir.**
- **Monosakkaritler portal dolaşım ile karaciğere taşınmaktadır**

- **Glukoz hücre içine girdikten sonra da reaksiyonların başlayabilmesi için aktifleşmesi gerekir.**
- **Glikozun aktifleşmesi bir molekül fosfat bağlayarak glikoz-6-fosfat (G-6-P) haline dönüşmesi ile olur.**
- **G-6-P karbonhidrat metabolizmasında kaynak noktadır.**

- **Hücre içine giren glukoz, metabolizma olayları sonunda;**
  1. **Çok küçük bir bölümü glikojen haline dönüşür**
  2. **1/3'ü yağ asidlerine çevrilir.**
  3. **En büyük bölümü ise oksidlenerek CO_2 ve H_2O'ya kadar parçalanırken enerji üretir.**

Metabolik Yolaklar

- **Glikoliz:** Glikozun Pirüvat veya laktata kadar yıkılması
- **Pirüvat metabolizması:** Piruvatın asetil-KoA ya Dönüşümü
- **Trikarboksilik Asit Siklüsü (krebs Siklüsü):** Asetil-KoA içindeki asetil kısmının CO_2'ye parçalanması ve bu sırada redükte koenzimlerin oluşumu
- **Pentoz fosfat yolu:** Glukozun bir başka şekilde oksidasyonu ile NADPH ve pentoz sentezi
- **Glukuronik asit yolu:** Glukozdan glukuronik asit sentezi
- **Glukoneogenezis:** Karbonhidrat olmayan kaynaklardan glukoz sentezi
- **Glikojenez:** Glukozdan glikojen sentezi
- **Glikojenoliz:** Glikojenin yıkılması
  - karaciğerdeki son ürünü glukoz
  - Kas dokusundaki son ürünü glukoz-6-fosfat

3.Glikoliz (EMBDEN-MEYERHOF YOLU)

- **Materyal:** Glukoz, Fruktoz
- **Ürünler:** 2 ATP, 2 NADH, 2Pirüvat
- **Rolü:** Metabolik yollar için enerji ve ara ürünler üretmek
- **Konumu:** Tüm canlı hüceler, sitoplazma
- Glikoliz hem aerob hem de anaerob şartlarda gerçekleşir
- Glukozun pirüvata kadar yıkım sürecine GLİKOLİZ adı verilir. Pirüvatın bundan sonraki kaderi ortamın oksijenizasyon derecesine, dokunun mitokondrisi olup olmaması gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir.
- Mitokondrisi ve yeterli oksijeni olan hücrelerde glikolizin son ürünü pirüvattır (aerobik glikoliz).
- Glukozun laktat'a dönüşümü ise anaerobik glikolizdir.

3.Glikoliz (EMBDEN-MEYERHOF YOLU)

- Moleküler O_2 eksikliğinde anaerobik glikoliz birçok hücrede acil enerji sağlanmasında kullanılmaktadır.
- Anaerobik glikoliz mitokondrisi olmayan hücrelerde (eritrositler) ya da yeterli oksijen sağlanamayan hücrelerde (aktif iskelet kası) ATP oluşumunun devamını sağlamaktadır.
- Enerji azaldığında doku ATP gereksinmesi kısa bir süre anaerobik glikolizle karşılanmaktadır.
- Doğum sırasında enerji kaynağı olarak glikoliz kullanılır.
- Retina, ve bazı beyin hücrelerinde ATP üretilmesinde tek yoldur.
- Eritrositler enerjilerinin %90'ını glikolizle sağlarlar.
- İskelet kası, beyin, GİS hücreleri (enterositler), böbrek medullası, retina, ve deri enerjilerinin çoğunu glikoliz yoluyla elde ederek laktat üretirler.
- Bu yol ve ilgili tüm enzimler sitozoldedir.

Glikoliz

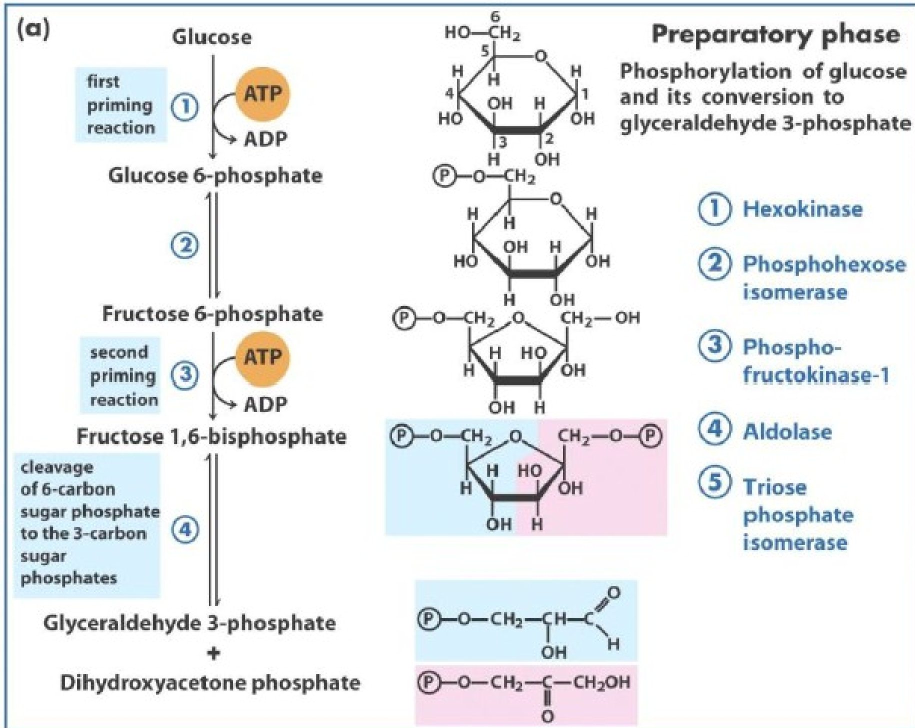
İki Faz, 10 Reaksiyon

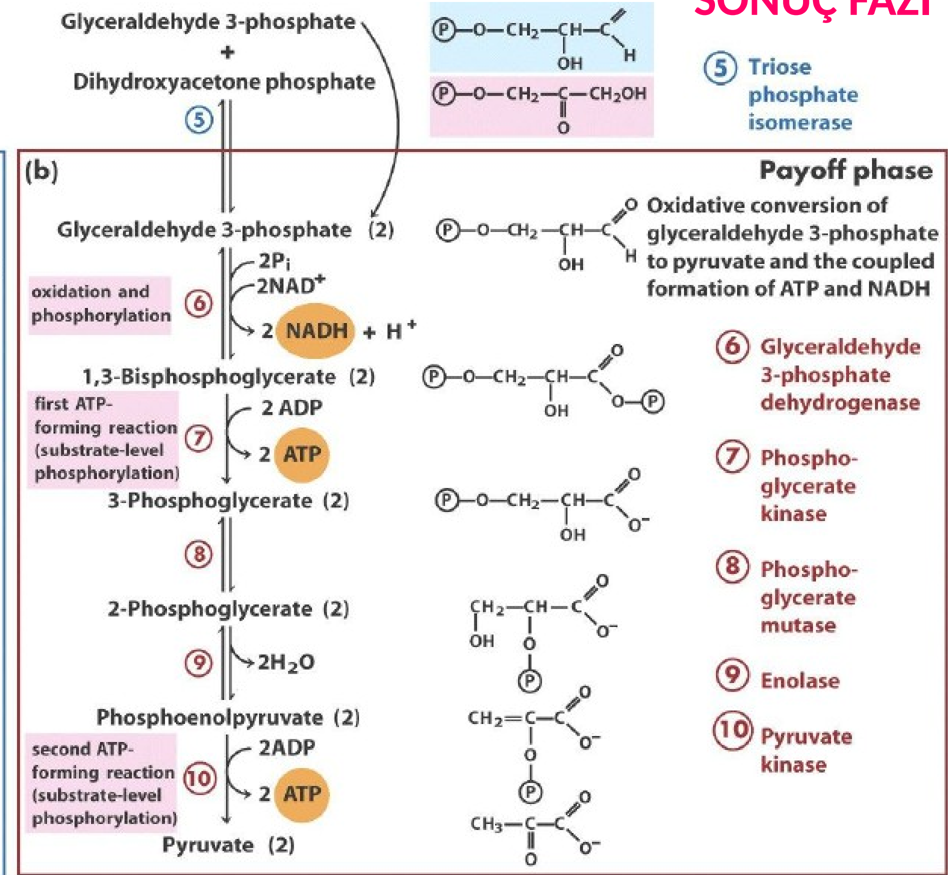
Hazırlık Fazı: **2 mol ATP kullanılarak glukoz molekülü fosforile olur ve 6 C'lu fruktoz-1,6-bifosfat, 2 mol gliseraldehit-3-fosfata ayrılır.**

Sonuç Fazı: **Gliseraldehit-3-fosfat pirüvata dönüşür. 4 mol ATP ve 2 mol NADH oluşur**

SONUÇ FAZI

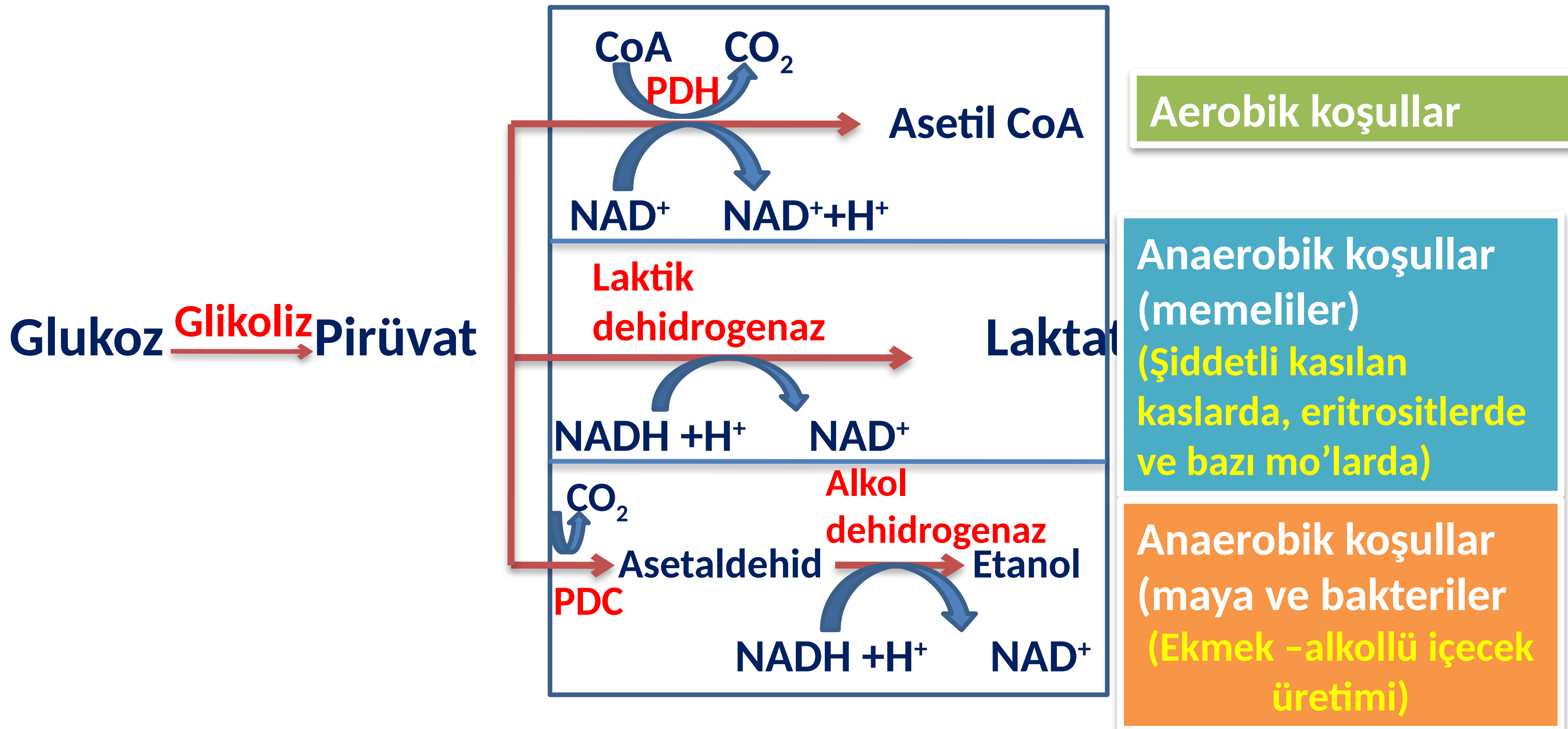
HAZIRLIK FAZI





3.Glikoliz

- **Glikoliz sırasında oluşan pirüvatın metabolik sonu, hücre tipine ve metabolik gereksinimlere bağlı olarak belirlenir.**



3.Glikoliz (Enerji Kazancı)

- **Anaerobik glikoliz:** Glukoz+2Pi+2ADP → 2Laktat+2ATP+2H_2O
- **Metabolik yolun hazırlık safhasında 2 ATP tüketilir. 3-fosfogliserat ve pirüvatın oluştuğu reaksiyonlarda ise toplam 4 ATP üretilir. Böylece anaerob şartlarda net kazanç 2 ATP'dir.**
- **Anaerobik glikolizde net bir NADH üretimi veya tüketimi yoktur. Gliseraldehid dehidrogenaz tarafından oluşturulan NADH, Laktat dehidrogenaz tarafından pirüvatın laktata indirgenmesi için kullanılır.**

3.Glikoliz
(Enerji Kazancı)

- **Aerobik glikoliz:** Glukoz+2Pi+2NAD$^+$+2ADP → 2 Pirüvat +2ATP+2NADH+2H+2H_2O
- Her glukoz molekülü için net 2 ATP+ 2 mol NADH+ H^+ oluşmuştur.
- NADH + H^+ ETS zincirine aktarılarak 3 ATP sentezine neden olur.
- Aerobik ortamda, 1 mol glukozun pirüvata yıkılması ile 8 ATP üretilir.

3.Glikoliz
(Enerji Kazancı)

Tepkime	Enerji sağlanan veya harcanan ürün	ATP karşılığı
Hekzokinaz (glukokinaz)	-ATP	-1
Fosfofruktokinaz	-ATP	-1
Fosfogliserat kinaz	2ATP	2
Pirüvat kinaz	2ATP	2
Toplam		2

Glikozun anaerobik koşullarda enerji kazancı

Tepkime	Enerji sağlayan ürün	ATP karşılığı
Hekzokinaz (glukokinaz)	-ATP	-1
Fosfofruktokinaz	-ATP	-1
Fosfogliserat kinaz	2ATP	2
Gliseraldehid 3-fosfat dehidrogenaz	$2NADH + H^+$	6
Pirüvat kinaz	2ATP	2
Toplam		8

Glikozun aerobik koşullarda enerji kazancı

GLİKOLİTİK YOLUN REGÜLASYONU

1. Hekzokinaz basamağı

2. Fosfofruktokinaz basamağı

3. Piruvat kinaz basamağı

Glikoliz ile İlişkili Hastalıklar

Hekzokinaz eksikliği

Fosfofruktokinaz eksikliği

Fosfogliserat kinaz eksikliği

Trioz fosfat izomeraz eksikliği

Pirüvat kinaz eksikliği

Aldolaz (fruktoz-bifosfta aldolaz) eksikliği

Laktik asidoz

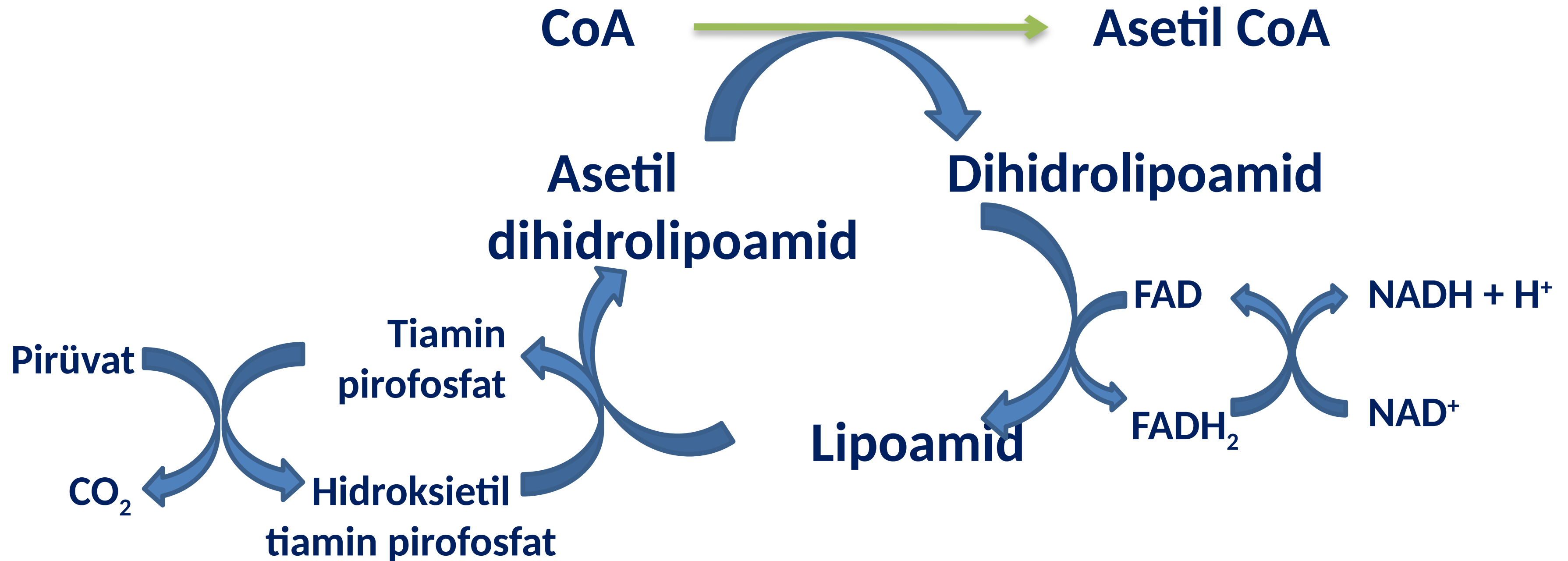
4.Pirüvat Dehidrogenaz Kompleksi

NAD^+ $NADH + H^+$ CO_2

- Pirüvat + CoASH → Asetil CoA
  Pirüvat dehidrogenaz

- Bu tepkime pirüvat dehidrogenaz olarak adlandırılan çoklu enzim kompleksi ile katalize edilir. Enzim kompleksinin yapısında
  - Pirüvat dehidrogenaz (E_1)
  - Dihidrolipoamid asetil-transferaz (E_2)
  - Dihidrolipoamid dehidrogenaz (E_3)
  - Tiamin pirofosfat (TPP)
  - Lipoik asit
  - CoA
  - Flavinadenin dinükleotid (FAD)
  - Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) bulunmaktadır.

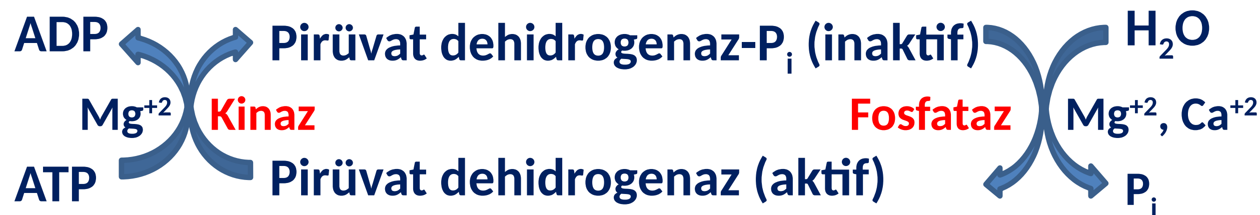
4.Pirüvat Dehidrogenaz Kompleksi



Pirüvat dehidrogenaz kompleksi tepkimeleri

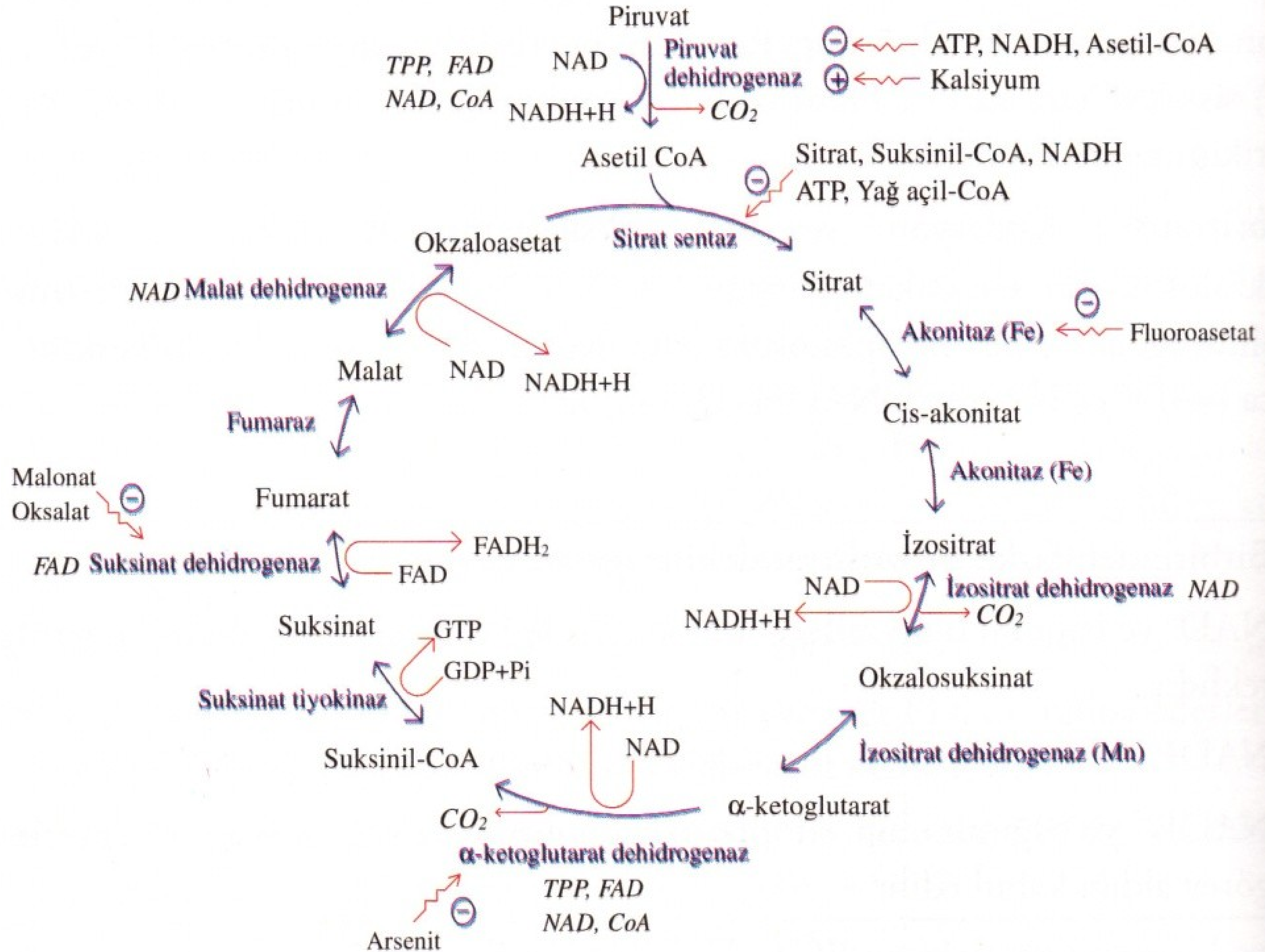
4.Pirüvat Dehidrogenaz Kompleksi

- Pirüvat dehidrogenaz kompleksinin
  - Defosforile şekli aktif (fosfataz katalizler)
  - Fosforile şekli ise inaktiftir (kinaz katalizler)



Pirüvat dehidrogenez kompleksinin kontrolü

5. Sitrat Döngüsü Regülasyonu ve İnhibitörleri



c-Sitrat Döngüsünün Enerji Kazancı

- **Aerobik koşullarda glukoz molekülünden glikoliz, pirüvat dehidrogenaz ve sitrat döngüsünde oksidlenmesi ile sağlanan toplam enerji miktarı**

Tepkime	Doğrudan oluşan indirgenmiş koenzim ve ATP sayısı	Son olarak oluşan ATP sayısı	
Glukoz → glukoz-6-fosfat	-1ATP	-1	Glikoliz
Fruktoz-6-fosfat → fruktoz-1,6-bifosfat	-1ATP	-1	
2 Gliseraldehid-3-fosfat → 2 1,3-bifosfat	2NADH	6	
2 1,3-bifosfogliserat → 2 3-fosfogliserat	2ATP	2	
2 Fosfofenolpirüvat → 2 pirüvat	2ATP	2	
2 Pirüvat → 2 asetil-CoA	2NADH	6	pirüvat dehidrogenaz tepki.
2 İzositrat → 2 α-ketoglutarat	2NADH	6	Sitrat döngüsü
2 α-ketoglutarat → 2 süksinil CoA	2NADH	6	
2 Süksinil CoA → 2 süksinat	2ATP (veya 2GTP)	2	
2 Süksinat → 2 fumarat	$2FADH_2$	4	
2 Malat → 2 oksaloasetat	2NADH	6	
TOPLAM		**38**	

5. Sitrat Döngüsü

Sitrat Döngüsünün Önemi

- **Sitrat, α-ketoglutarat, süksinil-CoA ve oksaloasetat biyosentetik öncüllerdir.**
- **KC hücreleri ve adipositlerde sitrat, ya'leri ve sterollerin sentezinde kullanılmaktadır.**
- **α-ketoglutarattan oluşan glutamat, protein sentezine katılmakta, diğer aa'lere çevrilmekte ve nükleotid sentezine katılmaktadır.**
- **Glisin ile kondanse olan süksinil-CoA, porfirin biyosentezini başlatmaktadır.**
- **Oksaloasetat, glukoneogenezde kullanılmaktadır.**
- **Aspartata çevrilen oksoloasetat, üre ve nükleotid biyosentezine katılmaktadır.**

Sitrat Döngüsünde Rol Oynayan Vitaminler

- Riboflavin (B_2), FAD → α-KGDH ve süksinat DH
- Niasin, NAD → ICDH, α-KGDH, Malat DH
- Tiamin (B_1), TPP → α-KGDH
- Pantotenik asit (B_5), CoA → Asetil CoA, Süksinil CoA

Sitrat Döngüsüne İlişkin Bozukluklar

Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi eksikliği

Süksinat dehidrogenaz ve akonitaz eksikliği ile birlikte görülen miyopati

α-Ketoglutarat dehidrogenaz eksikliği

Fumaraz eksikliği

Glukozun Alternatif Metabolik Yolları

1.Pentoz Fosfat Yolu

- **NADPH, glikolize alternatif bir yol olan pentoz fosfat yolunda G6P'nin oksidasyonuyla elde edilir.**
- **Yağ asidi ve kolesterol biyosentezinin yoğun olarak yer aldığı dokular pentoz fosfat yolu enzimlerince zengindir.**
- **Bu metabolik yolda ATP üretilmez ve tüketilmez.**
- **Tüm reaksiyonlar hücre sitozolünde gerçekleşir.**

1.Pentoz Fosfat Yolu

Metabolik Önemi

- NADPH (piridin nükleotid koenzimi) ile riboz 5-fosfat, pentoz fosfat yolundan sağlanmaktadır.
- Riboz 5-fosfat; ribonükleotid ve türevlerinin biyosentezinde kullanılmaktadır.
- NADPH;
  - Enerji üretimi
  - Yağ, kolesterol ve steroit hormonlarının sentezi (adipoz doku, KC, adrenal korteks, aktif meme bezi)
  - Redükte glutatyon sentezi
  - Methemoglobinin redüksiyonu
  - Bazı aa'lerin sentezi
  - Nükleik asit, nükleotid ko-enzimleri ve hücre duvarları sentezlerinde kullanılmaktadır.

1.Pentoz Fosfat Yolu

Tepkimeleri: Oksidatif-Oksidatif Olmayan

NADPH üretilir — Şeker fosfatları birbirine çevrilir

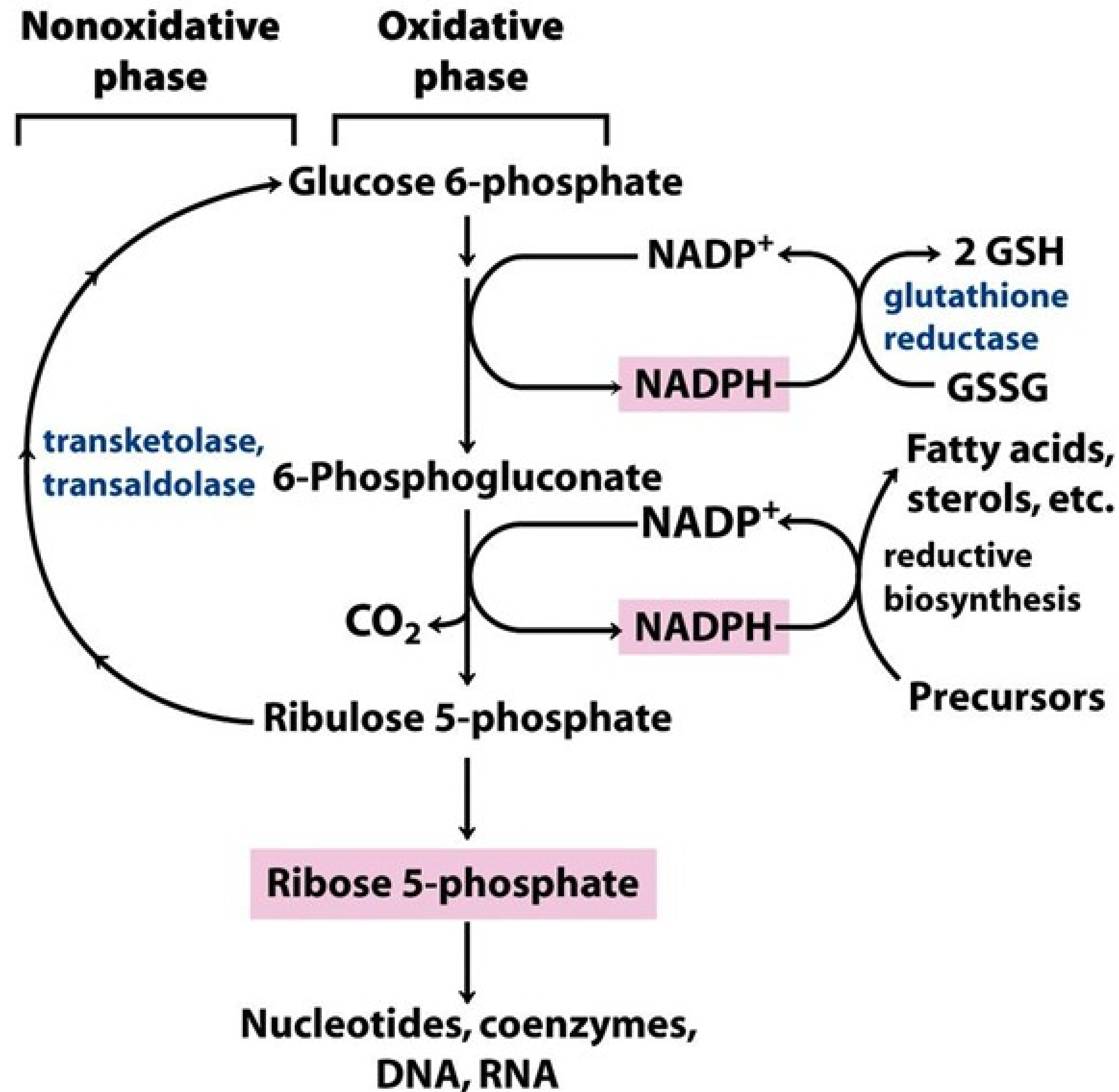
Oksidatif Tepkimeler


Glukoz 6-fosfat + $2NADP^+$ + $2H_2O$ → Ribüloz 5-fosfat + 2NADPH + H^+ + CO_2

Oksidatif Olmayan Tepkimeler


Ribüloz 5-fosfat + 2Ksilüloz 5-fosfat → 2 Fruktoz 6-fosfat + Gliseraldehid 3-fosfat

1.Pentoz Fosfat Yolu



Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

1.Pentoz Fosfat Yolu

Pentoz Fosfat Yolunun Net Sonucu



$$6\ \text{Glukoz 6-fosfat} + 12NADP^{+} + 7H_2O \rightarrow 12NADPH + 12H^{+} + P_i + 6CO_2$$

- **Eritrosit bütünlüğünün korunmasında pentoz fosfat yolu önemlidir.**

- $2GSH + H_2O_2 \xrightarrow{\text{glutatyon peroksidaz}} GSSG + H_2O$

- **Bu tepkime eritrositlerin hidrojen peroksidin zararlı etkilerinden korunmasında önem taşımaktadır.**

- $GSSG + NADPH + H^{+} \rightarrow 2GSH + NADP^{+}$

Pentoz Fosfat Yolunun Kontrolü

- Karaciğerde pentoz fosfat yolu lokal NAD veya NADP konsantrasyonu tarafından regüle edilir.
- NAD konsantrasyonu arttığında glikoliz, NADP konsantrasyonu arttığında ise pentoz fosfat yolu stimüle olur.
- Hücrede pentoz fosfat yolunun seyri, hücrenin ATP, NADP ve riboz-5-P gereksinimine göre değişir.

2. Üronik Asit Yolu

- **Karaciğerde glukozun az bir kısmı üronik asit yolunda kullanılır.**

  1-Proteoglikan sentezi

  2-Askorbik asit sentezi

  3-Ksiluloz 5-fosfat sentezi

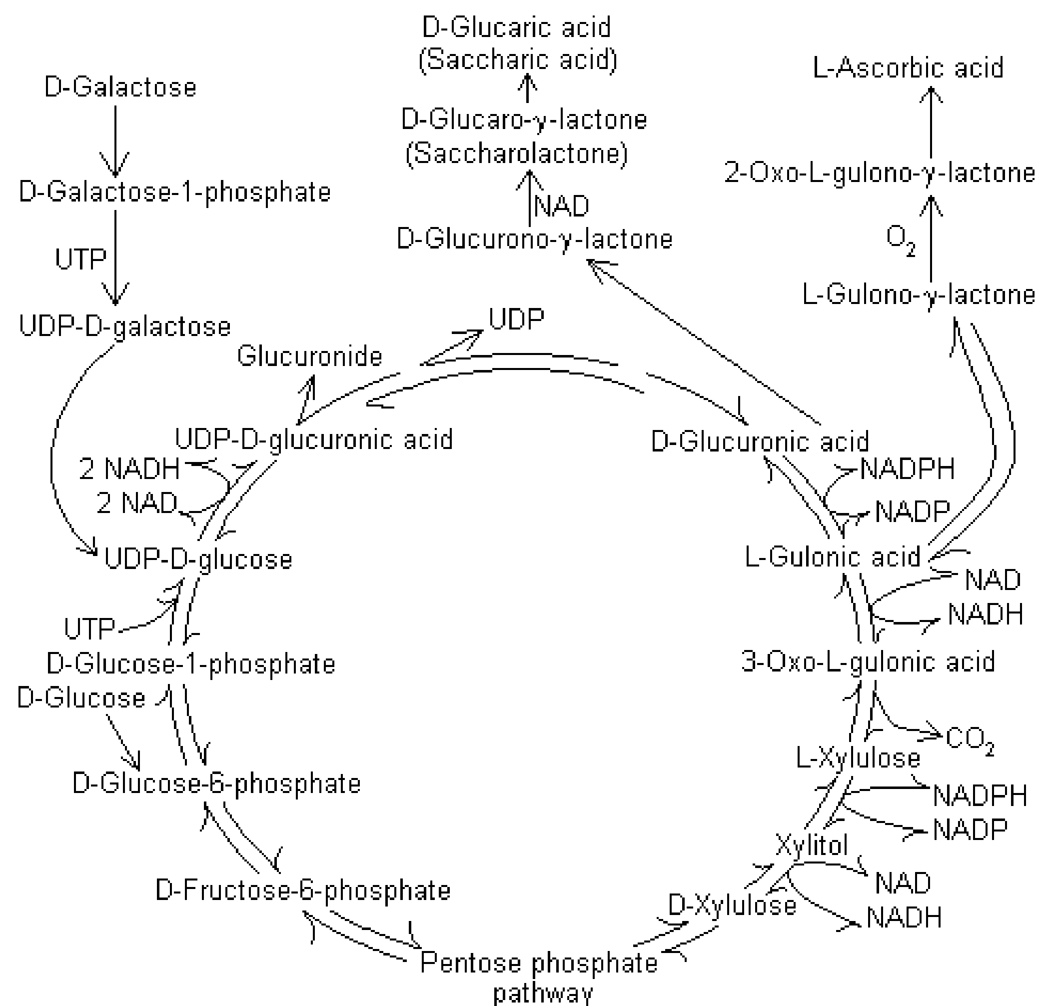


Figure 1. *Glucuronic acid pathway. Adapted from Encycl. of Chem. Tech.*

Diğer Monosakkaritlerin Metabolizmaları

Fruktoz Metabolizması

- Meyve, sebze ve balda serbest halde, çay şekerinde sakkaroz şeklinde bulunur.

- Serbest fruktoz, kolaylaştırılmış diffüzyonla ince bağırsak epitel hücrelerine ve diğer hücrelere geçer.

- Fruktozun hücreye alınması ve metabolizması insülinden bağımsızdır.

- Metabolizması sonucu 2 ATP sağlanır.

Fruktoz Metabolizması

- Fruktoz, başlıca karaciğerde, bir miktar böbrek ve ince bağırsakta, daha az miktarda ise kas ve adipoz dokuda metabolize olur; fruktoz metabolizmasında etkili enzimler olan fruktokinaz ve aldolaz B, bu dokularda aktiftir.
- Beyinde metabolize olmaz, pankreastan insülin salınımını etkilemez.
- Fruktoz veya sakkaroz ↑ besinler → pirüvat ↑ → Yağlı karaciğer

yağ ve kolesterol sentezinde öncül

Fruktoz Metabolizması Bozuklukları

Fruktokinaz eksikliği

Aldolaz B eksikliği

Fruktoz 1-fosfat aldolaz eksikliği

Galaktoz Metabolizması

- **Sindirim sisteminde laktoz, laktaz enziminin etkisiyle D-glukoz ve D-galaktoza hidrolize olur, aktif transportla emilirler.**
- **Hücre içine alınışı insülinden bağımsız.**
- **Karaciğerde hızla metabolize olur.**
- **Metabolize edilmek için önce ATP ve galaktokinaz ile galaktoz-1-fosfat haline fosforillenir.**
- **Galaktoz-1-fosfat, C-4'de epimeri olan glukoz-1-fosfat haline dönüştürülür.**
- **Enzim UDP-glukoz:galaktoz-1-fosfat üridiltransferazdır**
- **1 mol galaktozun 2 pirüvata çevrilmesi sonucunda iki mol ATP ve iki mol NADH elde edilir.**

Galaktoz Metabolizması Bozuklukları

Galaktozemiler

Galaktoz 1-fosfat üridiltransferaz eksikliği (Tip 1 Galaktozemi)

Galaktokinaz eksikliği (Tip 2 Galaktozemi)

Üridil difosfogalaktoz-4-epimeraz eksikliği (Tip 3 Galaktozemi)